약제 요양급여의 적정성 평가결과

riociguat(micronized) 0.5,1,1.5,2,2.5mg

(아뎀파스정0.5,1,1.5,2,2.5밀리그램(리오시구앗), 바이엘코리아(주))

☐ **제형, 성분·함량:**

- 1정 중 riociguat(micronized) 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5mg

☐ **효능 · 효과**

- 수술이 불가능하거나 수술 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH, WHO Group 4) 성인 환자에서 운동능력의 개선
- WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group Ⅰ) 성인 환자에서 운동능력의 개선.

☐ **약제급여평가위원회 심의일**
2025년 제2차 약제급여평가위원회: 2025년 2월 6일

- 약제급여기준소위원회 심의일: 2024년 10월 25일

※ 약제급여평가위원회 평가결과 중 해당 제약회사의 영업상 비밀에 해당하는 내용(신청자 의견, 신청가격 및 이와 관련된 투약비용, 재정영향 금액 등)은 공개대상에서 제외하였습니다.

가. 평가 결과

▢ 급여의 적정성이 있음

○ 신청품은 “WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자에서 운동능력의 개선” 및 “수술이 불가능하거나 수술 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH, WHO Group 4) 성인 환자에서 운동능력의 개선”에 허가받은 약제로,

- “WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자에서 운동능력의 개선”에 대해 대체약제와 효과가 유사하고, 소요비용이 대체약제 이하로 비용효과적이므로 급여의 적정성이 있으며, 약가협상생략금액(대체약제 가중평균가의 ■■%) 이하로 상한금액 협상절차를 생략함.
- “수술이 불가능하거나 수술 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH, WHO Group 4) 성인 환자에서 운동능력의 개선”에서 위약 대비 6분 보행거리의 증가 등 임상적 유용성이 인정되나 현행 치료대비 비용효과성이 불분명하여, 약값 전액을 본인 부담함.

나. 평가 내용

○ 진료상 필수 여부

- 신청품은 “❶ WHO 기능분류 II~III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자에서 운동능력의 개선” 및 “❷ 수술이 불가능하거나 수술 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH, WHO Group 4) 성인 환자에서 운동능력의 개선”에 허가된 약제로, 현재 ❶ 폐동맥고혈압(PAH)에 투여되는 약제인 selexipag 경구제 등과 ❷ 만성 혈전색전성 폐고혈압의 현행 치료법인 풍선폐혈관성형술(BPA)을 고려할 때 대체 가능한 다른 치료법(약제 포함)이 있으므로, 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요하다고 판단되는 약제)에 해당하지 않음.

○ 임상적 유용성

- 신청품은 “폐고혈압”에 허가받은 경구제로, 혈관확장을 일으키는 cGMP의 생성을 자극하는 구아닐산 고리화효소 자극제(Guanylate cyclase stimulatior; GCs)임.
- 신청품은 교과서[1)2)3)]에서 폐동맥고혈압(❶PAH) 표적치료제로 중 하나로 언급되며, 수술이 불가능한 만성혈전색전폐고혈압(❷CTEPH) 환자의 약물 치료제로서 소개되고 있음.
- 가이드라인[4)5)]에서는 PAH의 경우 초기 요법에서 불충분한 반응을 보인 경우 병용 요법으로 투여하도록 권고하며, 수술 후 지속 · 재발하거나 수술이 불가능한 증상이 있는 CTEPH에서 신청품의 투여를 권고함.

❶ 폐동맥고혈압(PAH)

- (ESC/ERS guideline, 2022) 초기 치료 후 intermediate-low risk인 환자에서 PDE5i를 riociguat으로 교체하여 투여 권고됨(Class of recommendation Ⅱb, Level of evidence B)
  - ✓ selexipag: ERA/PDE5i 병용 치료 후 intermediate-low risk인 환자에서 selexipag의 추가 투여가 권고됨.(Class Ⅱa, level B)
- (국내 폐고혈압 진료지침, 2020) 폐동맥고혈압에서 단독 치료의 임상 결과가 부적절하거나 악화하는 경우 riociguat 경구제를 추가하여 투여하는 것이 권고됨

❷ 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH)

- (ESC/ERS guideline, 2022) 수술 후 지속/재발하거나 수술이 불가능한 증상이 있는 만성혈전색전폐고혈압환자에서 riociguat 투여 권고함(Class of recommendation Ⅰ, Level of evidence B)
  - ✓ 수술이 불가능하거나 PEA(폐동맥내막절제술) 이후에도 폐고혈압 증상이 있는 경우, distal obstruction으로 BPA 시술이 적절한 경우 등에 BPA를 권고함(Class of recommendation Ⅰ, Level of evidence B)
- (국내 폐고혈압 진료지침, 2020) 수술 후 지속/재발하거나 수술이 불가능한 증상이 있는 만성혈전색전폐고혈압환자에서 riociguat 투여 권고함(권고수준 Ⅰ, 권고등급 B)
  - ✓ 수술이 불가능한 만성혈전색전폐고혈압환자에서 중재적 풍선폐혈관성형술(BPA)를 고려할 수 있음(권고수준 Ⅱb, 권고등급 C)

- **[PATENT-Ⅰ, 위약 대조 3상]**[6] 증상이 있는 폐동맥고혈압 환자를 대상[7]으로 신청품 투여군[2.5mg 투여군(n=254), 1.5mg 투여군(n=63)], 위약(n=126)으로 4:1:2 무작위 배정[8][9] 하여 12주 동안 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 다기관, 활성 대조, 3상 연구 결과,
  - 1차 유효성 평가지표는 12주차의 6분 보행거리 변화로, 2.5mg 투여군은 기저치 대비 평균 30m 증가, 위약군은 6m 감소하여, 신청품군이 위약군 대비 유의미한 개선을 보임(least-squares mean difference 36m, 95% CI, 20 to 52; $p<0.001$)
  - 2차 유효성 평가지표인 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance)[10]은 2.5mg 투여군이 기저 대비 223 dyn・sec・cm^{-5} 감소, 위약군은 9 dyn・sec・cm^{-5} 감소하였고($p<0.001$), NT-proBNP[11] 수치는 2.5mg 투여군에서 기저 대비 198pg/ml 감소, 위약군이 232pg/ml 증가하였음($p<0.001$). 이 외에 WHO 기능 분류 개선 정도, Borg dyspnea score[12], LPH score[13]에서 위약군 대비 유의한 개선을 보였고($p=0.002$), EQ-5D 점수[14]는 유의한 차이를 보이지 못함($p=0.07$).
  - (안전성) 가장 흔한 이상반응은 두통(위약군 20%, 2.5mg 투여군 27%), 호흡부전(위약군 8%, 2.5mg 투여군 19%), 말초 부종(위약군 11%, 2.5mg 투여군 17%) 등이었음.
    - ✓ 심각한 이상반응(SAEs; serious adverse events) 중 실신은 2.5mg 투여군 1%, 위

약군 1% 미만에서 발생함.

- **[PATENT-Ⅱ, 1년 연장]**[15] PATENT-Ⅰ임상을 모두 참여한 환자(n=396) 대상의 단일군, open-label, 장기 연구로, 모든 환자에 신청품(riociguat)을 투여[16]하여 1년 동안[17] 신청품의 안전성 및 유효성을 평가한 결과,
  - 1차 평가지표는 안전성(AEs; Adverse events)으로 저혈압은 전체 환자의 9%(37/396)에서 보고되었고, 실신은 7%(28/396)에서 보고됨.
    - ✓ 전체 환자 기준으로 가장 흔한 치료 관련 부작용은 어지러움 9%, 두통 8%, 소화불량 8%이며, 가장 흔한 치료 관련 심각한 부작용(SAEs; serious adverse events)은 실신 2%, 폐동맥고혈압 악화 1%임.
  - 2차 평가지표는 1년차의 6분 보행거리 변화로, PATENT-II 전체 환자(n=327)는 51m 증가하였고, PATENT-Ⅰ에서 2.5mg 투여군(n=192)은 53m 증가, 1.5mg 투여군(n=50)은 56m 증가, 위약군(n=85)은 46m 증가함.
  - 그 외 2차 평가지표 평가결과, 이전 12주 연구인 PATENT-Ⅰ의 투여군과 상관없이 PATENT-Ⅱ의 전체 환자에서 개선을 보여주었음.
    - ✓ 1년차 WHO 기능분류: 36% 하향(개선), 57% 유지, 7% 상향(악화)
    - ✓ 1년차 NT-proBNP 수치: 전체 환자에서 기저 대비 284 pg/ml 감소
    - ✓ Borg dyspnea score 0.45 감소, EQ-5D score 0.07 증가
- **[PATENT-Ⅱ, 2년 연장]**[18] PATENT-Ⅰ임상을 완료한 환자(n=396) 대상의 단일군, open-label, 장기 연구로, 모든 환자에 신청품(riociguat)을 최소 2년 이상 투여하고[19] 신청품의 안전성 및 유효성을 최종 평가[20]한 결과,
  - 1차 평가지표는 안전성(AEs; Adverse events)으로 저혈압은 전체 환자의 51%(13/396), Treatment-naïve군의 11%(21/197), Pretreated군의 15%(30/199)에서 보고되었고, 실신은 전체 환자의 10%(38/396), Treatment-naïve군의 6%(11/197), Pretreated군의 14%(27/199)에서 보고됨.
    - ✓ 가장 흔한 약물 관련 심각한 부작용(SAEs; serious adverse events)은 실신 3%(13/396), 폐동맥고혈압 악화 1%(2/396)임.
  - 2차 평가지표는 2년차의 6분 보행거리 변화로 전체 환자(n=296)는 47m 증가함.
  - 그 외 2차 평가지표인 평가 결과, 1년차의 개선이 2년차에도 유지됨.
  - 임상적 악화(clinical worsening)는 전체 환자의 27%(108/396)에서 발생하였고, 임상적 악화와 관련된 생존율(clinical worsening-free survival)은 1년차 88%(95% CI, 85% to 91%), 2년차 79%(95% CI, 74% to 82%)였음.
- **[REPLACE, 교체 투여]**[21] PDE5i 단독 투여 또는 PDE5i + ERA 병용투여하는 증상이 있는 intermediate risk 폐동맥고혈압 환자[22]에서 PDE5i 투여 유지군(n=113)과 PDE5i에서 신청품으로 교체 투여군(n=111)로 1:1 무작위 배정하여 24주동안 유효성 및 안전성

을 평가한 다국가, 다기관, 공개 라벨(open-label), 무작위 대조 연구 결과,

- 1차 유효성 평가지표는 24주차의 임상적 개선(improvement)[23] 환자 비율로 교체 투여군은 41%(45/111), PDE5i 유지군은 20%(23/113)으로 신청품군이 유의하게 악화의 위험을 낮췄음(odds ratio 2.78, 95% CI, 1.53 to 5.06; p=0.0007)
- 2차 유효성 평가지표인 24주차의 6분 보행거리 변화는 교체 투여군 36m 증가, PDE5i 유지군 14m 증가로 교체 투여군이 PDE5i 유지군에 비해 수치적 개선은 있었으나 유의하지는 않았음(mean treatment difference 23m, 95% CI 5 to 40, p=0.054).
- (안전성) 가장 흔한 부작용은 교체 투여군에서 저혈압 14%(15/111), 두통 13%(14/111), 소화불량 9%(10/111)이고, PDE5i 유지군에서 두통 7%(8/114), 기침 6%(7/114), 상기도 감염 6%(7/114)임.
  - ✓ 심각한 이상반응(SAE; serious adverse event) 중 저혈압은 교체 투여군 2%(2/111), PDE5i 유지군에서는 발생하지 않았음.

- **[간접비교, PAH 약제]**[24] PAH에서 약제간의 효능과 안전성을 비교하기 위해 PAH 환자 대상으로 약제[25]의 효과를 평가한 31개의 RCT를 선정하여 체계적 고찰 및 네트워크 메타분석을 수행한 결과,
  - 임상적 악화 환자 비율은 위약군에서 중앙값 14.5%, ERA 7.7%(Risk Ratio 0.53; 95% CI, 0.36 to 0.78), PDE5i 5.7%(RR 0.39; 95% CI, 0.24 to 0.62), ERA+PDE5i 병용요법 3.9%(RR 0.27; 95% CI, 0.14 to 0.52), riociguat 2.8%(RR 0.19; 95% CI, 0.05 to 0.76)임.
    - ✓ SUCRA 순위는 riociguat 0.89, ERA + PDE5i 병용요법 0.86, PDE5i 0.68, ERA 0.46, selexipag 0.34 순임.
  - NYHA/WHO 기능분류의 개선은 위약군에서 중앙값 16.2%, ERA 25.2%(RR 1.56; 95% CI, 1.22 to 2.00), PDE5i 24.8%(RR 1.53; 95% CI, 1.06 to 2.19), IV/SC prostanoid(PCA) 82.8%(RR 5.06; 95% CI, 2.32 to 11.04), ERA + PDE5i 병용요법 28.3%(RR 1.75; 95% CI, 1.05 to 2.92)임.
    - ✓ SUCRA 순위는 IV/SC prostanoid 0.99, ERA + PDE5i 병용요법 0.60, PO/INH prostanoid 0.59, ERA 0.48, selexipag 0.47, PDE5i 0.45, riociguat 0.39 순임.
  - 6분 보행거리 지표에서 ERA+PDE5i 병용요법 54.1m, IV/SC prostanoid 35.8m, ERA 33.2m, PDE5i 26.8m는 위약과 비교하여 유의한 개선을 보였으나, 사전 정의된 MCID(minimal clinically important difference)인 33m를 지속적으로 달성하지 못함.
    - ✓ SUCRA 순위는 ERA + PDE5i 병용요법 0.97, IV/SC prostanoid 0.74, ERA 0.69, PDE5i 0.53, riociguat 0.48, selexipag 0.32 순임.
  - (안전성) 부작용 관련 약물 중단 비율로 안전성 평가하였으며 SUCRA 순위는 riociguat 0.92, PDE5i 0.80, ERA + PDE5i 병용요법 0.62, ERA 0.57, selexipag 0.24 순이었음.

- (selexipag vs. riociguat) selexipag과 riociguat의 간접 비교에서, 사망률, 6분 보행거리, 폐동맥고혈압 관련 입원의 유의한 차이는 없었음.

❷ 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH)

- **[CHEST-Ⅰ, 위약 대조 3상]**[26] 수술 불가능하거나 수술(PEA; pulmonary endarterectomy) 후 지속 또는 재발하는 만성 혈전색전성 폐고혈압(chronic thromboembolic pulmonary hypertension) 환자 대상[27]으로 신청품(n=173)[28]과 위약군(n=88)으로 2:1 무작위 배정한 후 16주 동안 신청품의 유효성 및 안전성을 평가한 다국가, 다기관, 위약 대조, 3상 연구 결과,
  - 1차 유효성 평가지표는 16주차의 6분 보행거리 변화로, 신청품군은 기저치 대비 평균 39m 증가, 위약군은 6m 감소하여, 신청품군이 위약군 대비 유의미한 개선을 보임(least-squares mean difference 46m, 95% CI, 25 to 67; $p<0.001$)
  - 2차 유효성 평가지표인 폐혈관저항(PVR)은 신청품군이 기저 대비 226 dyn·sec·cm^{-5} 감소, 위약군은 23 dyn·sec·cm^{-5} 증가하였고($p<0.001$), NT-proBNP 수치는 신청품군 291pg/ml 감소, 위약군 76pg/ml 증가하였음($p<0.001$). 이 외에 WHO 기능 분류 개선, Borg dyspnea score, EQ-5D 점수에서도 위약군 대비 유의한 개선을 보였으며, LPH score와 임상적 악화(clinical worsening)[29] 비율은 유의한 차이를 보이지 못함.
  - (안전성) 가장 흔한 이상반응은 두통(신청품군 25%, 위약군 14%), 어지러움(신청품군 23%, 위약군 12%), 말초 부종(신청품군 16%, 위약군 20%) 등이었고, 가장 흔한 심각한 이상 반응(SAEs; serious adverse events)은 우심실부전(신청품군, 위약군 모두 3%), 실신(신청품군 2%, 위약군 3%), 객혈(신청품군, 위약군 모두 2%)임.
    - ✓ 부작용으로 인한 약물 중단은 신청품군 3%(5/173), 위약군 2%(2/88) 이었고, 1명의 신청품군 환자가 약물과 관련이 있다고 보고됨.
- **[CHEST-Ⅱ, 1년 연장]**[30] CHEST-Ⅰ 임상을 모두 참여한 환자(n=237) 대상[31]의 단일군, open-label, 장기 연구로, 모든 환자에 신청품(riociguat)을 투여하여 1년 동안[32] 신청품의 안전성 및 유효성을 평가한 결과,
  - 1차 평가지표는 안전성(AEs; Adverse events)으로 저혈압은 전체 환자의 6%(15/237)에서 보고되었고, 실신은 7%(17/237) 보고됨.
    - ✓ 전체 환자 기준으로 치료 관련 부작용은 46%(109/237) 발생하였고, 가장 흔한 치료 관련 부작용은 어지러움(10%), 소화불량(8%), 저혈압(5%)이었음.
    - ✓ 치료 관련 심각한 이상반응(SAEs)는 5%에서 발생하였고, 가장 흔한 치료 관련 SAEs는 실신(2%), 저혈압(1%)이며 모두 완화되었음.
  - 2차 평가지표는 6분 보행거리 변화로 전체 환자(n=172)는 51m 증가하였고, CHEST-Ⅰ에서의 신청품군(n=114)은 59m 증가, 위약군(n=58)은 37m 증가하였음.

- 그 외의 2차 평가지표인 NT-proBNP 수치는 전체 환자 기준으로 기저 대비 416pg/ml 감소하였고, WHO 기능 분류는 기저 대비 등급 하향(개선) 비율 50%, 등급 유지 비율 45%, 등급 상향(악화) 비율 4%였으며, Borg dyspnea score는 전체 환자 기준 기저 대비 0.72 감소, EQ-5D score는 0.08 증가하였음.

- **[CHEST-Ⅱ, 2년 연장]**[33] CHEST-Ⅰ 임상을 모두 참여한 환자(n=237) 대상[34]의 단일군, open-label, 장기 연구로, 모든 환자에 신청품(riociguat)을 투여하여 2년 동안[35] 신청품의 안전성 및 유효성을 평가한 결과,
  - 1차 평가지표는 안전성(AEs; Adverse events)으로 이상 반응 비율은 수술(PEA) 불가능한 환자와 수술 후 재발한 환자에서 대체적으로 유사하였음. 부작용으로 인해 약물을 중단한 환자는 6%(14/237)임.
    - ✓ 가장 흔한 심각한 이상반응(SAEs; serious adverse events)는 실신 10%(23/237), 폐고혈압의 악화 8%(18/237), 우심실부전 7%(16/237)임.
    - ✓ interim cutoff 이후 새롭게 발생한 객혈/폐출혈 관련 심각한 이상 반응은 없었음.
  - 2차 평가지표인 6분 보행거리 변화는 1년차에 기저치보다 52m 증가하였고, 2년차에 기저치보다 50m 증가하였음.
  - 1년차의 전체 생존율(OS; overall survival)은 97%(95% CI, 93 to 98), 2년차 OS는 93%(95% CI, 89 to 96)임.

- **[RACE, BPA와 비교]**[36] 18-80세 사이의 수술 불가능한 CTEPH 환자[37]에서 풍선폐혈관성형술(BPA; balloon pulmonary angioplasty) 시술군(n=52)과 신청품군(n=53)으로 1:1 무작위 배정하여, 26주 동안 유효성 및 안전성을 평가한 1개국(프랑스), 다기관, open-label, 3상 연구 결과,
  - 1차 유효성 평가지표인 26주차의 폐혈관저항(PVR) 기저치 대비 비율은 신청품군 66.7%, BPA 시술군 39.9%로 BPA 시술군의 폐혈관저항 감소비율이 높았음 (평균 비율 0.60, 95% CI, 0.52 to 0.69; $p<0.0001$)
  - 2차 유효성 평가지표인 26주차의 6분 보행거리 변화는 신청품군 44.1m 개선, BPA 시술군은 50.3m 개선되었으나 유의하진 않았음.(least-squares mean difference 6.14m, 95% CI, -18.12 to 30.40; p=0.62)
  - (안전성) 가장 흔한 이상반응은 신청품군에서 위식도 역류 19%(10/53), 어지러움 17%(9/53), 두통 15%(8/53)이었으며, BPA 시술군에서 객혈 15%(8/52), lung injury 15%(8/52) 등이었음.
    - ✓ 치료와 관련된 심각한 이상반응은 신청품군 9%(5/53), BPA 시술군 42%(22/52)에서 발생하였으며, 이 중 가장 흔한 이상반응은 BPA 시술군에서 lung injury였고 신청품군은 저혈압으로 인한 실신이었음.
    - ✓ 이상반응으로 인한 치료 중단은 발생하지 않았으며, 사망은 보고되지 않음.

- **[MR BPA, BPA와 비교]**[38] 20-80세 사이의 수술 불가능한 CTEPH 환자[39]에서 BPA 시술군(n=32)와 신청품군(n=29)으로 1:1 무작위 배정하여, 1년 동안 유효성 및 안전성을 평가한 1개국(일본), 다기관, open-label, 3상 연구 결과,
  - 1차 유효성 평가지표인 12개월차의 평균 폐동맥압(mPAP) 변화는 기저 대비 신청품군 7mmHg 감소, BPA 시술군 16.3mmHg 감소하여 BPA 시술군이 유의하게 폐동맥압을 감소시킴(mean difference -9.3mmHg, 95% CI, -12.7 to -5.9; p<0.0001)
  - 2차 유효성 평가지표인 1년차의 폐혈관저항(PVR)은 신청품군 228.3 dyn·sec·cm^{-5} 감소, BPA 시술군 332.4dyn·sec·cm^{-5} 감소하여 BPA 시술군이 유의하게 개선되었음.(group difference -104.1 dyn·sec·cm^{-5}, 95% CI, -159.5 to -48.7; p=0.0004)
  - (안전성) 가장 흔한 이상반응은 BPA 시술군은 객혈/폐출혈 44%(14/32), 상기도 감염 19%(6/32) 등이고, 신청품군은 두통 23%(6/26), 오심 구토 19%(5/26) 등이었음. 심각한 이상반응(SAEs)은 BPA 시술군에서 16%(5/32), 신청품군에서 15%(4/26) 발생하였음.
    - ✓ BPA 시술군에서 시술과 관련된 부작용은 26%(8/31)에서 보고되었으며, 이 중 가장 흔한 부작용은 객혈 19%(6/31)이었음.
    - ✓ 이상반응으로 인한 사망은 보고되지 않음.
- 관련 학회[40]에서는,
  - (❶ PAH) 신청품은 폐동맥고혈압(PAH)의 초기 치료 후에도 중저위험도를 보이는 환자에 권고되는 약제로, 현재 ERA/PDE5i 병합요법에도 추가 치료가 필요한 환자에 사용할 수 있는 약제는 selexipag 경구제 또는 treprostinil 주사제가 있으나, selexipag 경구제는 부작용 비율이 높고 treprostinil 주사제는 고가이므로, 신청품의 급여를 통해 PAH 2차 치료제의 선택폭을 넓힐 수 있다는 의견임.
  - (❷ CTEPH) 신청품은 3상 임상을 통해 수술 불가능하거나 수술 후 재발 또는 지속되는 만성혈전색전폐고혈압 환자의 운동 능력과 폐혈관저항 등을 유의하게 개선하여, 국내·외 가이드라인에서 권고되는 유일한 약제이므로 급여가 필요하며, 현재 CTEPH의 표준 치료인 폐동맥내막절제술(PEA; pulmonary endarterectomy)이 어려운 미세혈관병변(microvasculopathy)에 작용하여 환자의 생존률을 늘리고 증상 악화를 방지하여 의료비 지출을 줄이는 효과가 있다는 의견임.

○ 비용 효과성

❶ 폐동맥고혈압(PAH)

- 허가사항 및 현행 급여기준, 임상진료지침, 임상연구문헌, 학회의견 등을 고려하여 selexipag 경구제를 대체약제로 선정함.
- 신청품은 네트워크 메타분석 및 간접비교 결과, 관련 학회의견 등을 고려 시 폐동맥고혈압에서 대체약제(selexipag)와 효과가 유사하고, 1일 소요비용([redacted]원)이 대체약제 1일 소요비용([redacted]원) 이하임.

- 대체약제 가중평균가로 환산된 금액: (0.5mg) [redacted]원, (1mg) [redacted]원, (1.5mg) [redacted]원, (2mg) [redacted]원, (2.5mg) [redacted]원
- 약가협상생략기준금액: (0.5mg) [redacted]원, (1mg) [redacted]원, (1.5mg) [redacted]원, (2mg) [redacted]원, (2.5mg) [redacted]원

❷ 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH)

- 허가사항 및 현행 급여기준, 임상진료지침, 임상연구문헌, 학회의견 등을 고려하여 풍선폐혈관성형술(BPA; balloon pulmonary angioplasty)을 현행 치료법으로 선정함.
- 신청품의 1일 소요비용은 [redacted]원임.
- 제약사에서 해당 적응증이 '[redacted]'임을 주장하였으나, [redacted]에 해당하지 않는 것으로 심의하였으며, [redacted].

○ 재정 영향[41]

❶ 폐동맥고혈압(PAH)

- 제약사 제출 예상사용량[42]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[43]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원이고, 대체약제의 대체로 인해 재정소요금액은 없음.

※ 신청품의 대상 환자 수, 투여용량 및 기간, 시장점유율 등에 따라 재정영향은 변동될 수 있음.

❷ 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH)

- 제약사 제출 예상사용량[44]을 기준으로 신청품의 도입 후 절대재정소요금액[45]은 1차년도 약 [redacted]원, 3차년도 약 [redacted]원임.

○ 제외국 약가집 수재 현황

- 신청품은 A8국가 중 8개국(미국, 영국, 독일, 프랑스, 이탈리아, 스위스, 일본, 캐나다) 약가집에 수재되어 있음.[46]

References

1) 폐고혈압 교과서, 2023. (대한폐고혈압학회)
2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 21e(2023) > Chapter 283. Pulmonary hypertension
3) Rare Diseases of the Respiratory System(European Respiratory Society Monograph, 2023) > Chapter 14. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
4) 2020년 폐고혈압 진료지침(대한심장학회, 대한결핵 및 호흡기학회)
5) 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237.
6) Hossein-Ardeschir Ghofrani, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2013;369:330-40.

7) 포함 대상: PAH 환자(idiopathic, familial, associated with connective-tissue disease, congenital heart disease, portal hypertension with liver cirrhosis, or anorexigen or amphetamine use), 폐혈관저항(PVR) ≥ 300 dyn·sec·cm^{-5}, 평균 폐동맥압(mPAP) ≥ 25mmHg, 6분보행거리(6MWD: 6-minute walk distance): 150-450m, ERA 또는 non-intravenous prostanoid를 최소 90일 동안, 안정된 용량으로 복용하는 환자.
8) 신청품 용량 적정: ① riociguat 2.5mg 투여군: riociguat 1.0mg TID로 시작하여 2주 마다 용량을 점차 증량하여 최대 2.5mg TID 투여. ② riociguat 1.5mg 투여군: riociguat 1.0mg TID로 시작하여 2주 마다 용량을 점차 증량하여 최대 1.5mg TID 투여.
9) 각 군별 병용약제

PATENT-Ⅰ	위약군(n=126)	riociguat 2.5mg 투여군(n=254)	riociguat 1.5mg 투여군(n=63)
riociguat 단독 투여	66명 (52%)	123명 (48%)	32명 (51%)
riociguat + ERA* 병용	54명 (43%)	113명 (44%)	27명 (43%)
riociguat + Prostanoid* 병용	6명 (5%)	18명 (7%)	4명 (6%)

* 병용 약제의 성분은 구체적으로 언급되지 않음. prostanoid 제제의 경우 주사 약제는 제외됨.

10) 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance): 폐혈관저항이란 우심실에서 폐동맥을 통해 혈액을 보내는 과정에서 발생하는 저항의 정도임. 단위로는 Woods unit(WU)또는 dyn・sec・cm^{-5}을 사용하며, 1WU = 80 dyn・sec・cm^{-5}을 의미함.
11) NT-proBNP(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide): 심장에서 분비되는 심부전 및 심장 부담의 생물학적 지표로, 수치가 높을수록 심장의 부담이 크다는 것을 의미함.
12) Borg dyspnea scale: 호흡곤란(dyspnea)의 주관적인 강도를 평가하기 위해 사용하는 도구이며, 환자가 자신이 느끼는 호흡곤란의 심각도를 0에서 10까지의 숫자로 평가함. 숫자가 높을수록 호흡곤란의 강도가 심하다는 것을 의미하며 0은 호흡곤란이 전혀 없는 상태이며, 10은 최대의 호흡곤란을 의미함.
13) LPH score(Living with Pulmonary Hypertension questionnaire): 폐고혈압 환자가 경험하는 삶의 질을 평가하기 위한 도구로 폐고혈압이 일상생활, 신체적 기능, 감정 상태 등에 미치는 경향을 설문지로 측정함. 점수는 0부터 105까지이며, 숫자가 높을수록 삶의 질이 좋지 않은 것을 뜻함.
14) EQ-5D score(EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire): 건강관련 삶의 질을 측정하기 위한 설문도구로 -0.6부터 1.0까지의 scale로 측정되며 숫자가 클수록 삶의 질이 높은 것을 뜻함.

15) Lewis J. Rubin, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J 2015 45: 1211 - 1213.

16) PATENT-Ⅰ를 마친 환자 중 98%(396/405*)가 PATENT-Ⅱ에 참여함.
- 용량 적정: 위약군은 riociguat 1mg TID부터 투여 시작하고, riociguat 1.5mg 투여군은 PATENT-Ⅰ에서 투여하던 용량으로 시작하여 최대 용량: 2.5mg TID까지 적정함.

* 405명: 위약군 111명, 2.5mg 투여군 237명, 1.5mg 투여군 57명

17) data cut off(interim analysis): 2013년 3월, 평균 치료기간(mean treatment duration): 95주, 치료기간 중앙값(median treatment duration): 91주

18) Hossein-Ardeschir Ghofrani, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med 2016 May;4(5):361-71.

19) [PATENT-Ⅰ] 대상 환자수(443명) → 임상 405명 완료, [PATENT-Ⅱ] 396명 참여(PATENT-Ⅰ 완료 환자의 98%, 396/405) → (interim analysis, data cut off: 2013.3월) ongoing 324명 → (final analysis, data cut off: 2014.3월) 275명* ongoing

* PATENT-Ⅰ 투여군: 위약군 74명, 2.5mg 투여군 158명, 1.5mg 투여군 43명

20) data cut off(final): 2014년 3월, 치료기간 중앙값(median treatment duration): 139주(범위 0-244주)

21) Marius M Hoeper, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 573 - 84.

22) 포함대상: PAH 환자[idiopathic, heritable, drug-induced, toxin-induced, associated with connective-tissue disease(PAH-CTD), congenital heart disease(PAH-CHD), portopulmonary hypertension(PoPH)], 6주 이상 PDE5i(tadalafil 20-40mg/day 투여 또는 sildenafil 60mg/day 이상 투여) 단독 요법 또는 PDE5i + ERA와의 병용요법에도 1년 사망률에 대한 intermediate risk(intermediate risk of 1-year mortality)를 보이는 환자.

23) 임상적 개선(clinical improvement): 임상적 악화(clinical worsening)가 없고, 3개의 지표(6분 보행거리, WHO 기능분류, NT-proBNP수치) 중에서 적어도 2개에 대한 기저치 대비 개선*이 있는 경우

* 개선: 6분 보행거리 10% 이상 증가, WHO 기능분류 Ⅰ 또는 Ⅱ, NT-proBNP 수치가 30% 이상 감소.

24) Snigdha Jain, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension A Systematic Review and Network Meta-Analysis. CHEST 2017; 151(1):90-105.

25) 포함 약제(PAH에 FDA 허가된 약제): ERA(bosentan, ambrisentan, macitentan), PDE5i(sildenafil, tadarafil), 경구/흡입(PO/INH) prostanoid(treprostinil, iloprost), IV/SC prostanoid(epoprostenol, treprostinil), soluble guanylate cyclase stimulator(riociguat), selective prostacyclin receptor agonist (selexipag)

포함요법: 단독, 병용으로 8주 이상 투여

26) Hossein-Ardeschir Ghofrani, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 2013;369:319-29.

27) 포함대상: 수술이 불가능하거나 폐동맥내막절제술(PEA; pulmonary endarterectomy) 후에도 재발하거나 지속되는 18세에서 80세 사이의 성인 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH) 환자, 6분 보행거리 150-450m, 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance) ≥ 300 dyn · sec · cm^{-5}, 평균 폐동맥압(mPAP) ≥ 25 mmHg

28) 신청품 용량 적정: riociguat 1.0mg TID로 시작하여 2주 마다 용량을 점차 증량하여 최대 2.5mg TID 투여.

29) 임상적 악화(clinical worsening): ① 모든 원인으로 인한 사망, ② 심장/폐 이식, ③ 폐고혈압 악화로 인한 PEA 수술, ④ 새로운 폐고혈압 약제 투여(ERA, prostanoids, PDE5i), ⑤ 6분보행거리 감소: 기저치에서 15% 넘게 감소되어 2주 이상 유지되거나, 이전 검사보다 30% 넘게 감소한 경우, ⑥ WHO 기능 분류의 변화: WHO FC Ⅱ,Ⅲ인 경우 Ⅳ로 악화되어 2주 이상 유지된 경우

30) Gérald Simonneau, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). Eur Respir J 2015; 45: 1293 - 1302.

31) CHEST-Ⅰ를 마친 환자 중 98%(237/243*)가 참여하였고, 8주간의 dose-adjustment period동안

위약군은 riociguat 1mg TID부터 투여 시작하여 개별 용량 적정함.(최대 용량: 2.5mg TID)

* 243명: 신청품군 160명, 위약군 83명

32) data cut off(interim): 2013년 3월, 평균 치료기간(mean treatment duration): 83주, 치료기간 중앙값(median treatment duration): 75주

33) Gérald Simonneau, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. Lancet Respir Med 2016;4: 372 - 80.

34) [CHEST-Ⅰ] 대상 환자수(261명) → 임상 243명 완료, [CHEST-Ⅱ] 237명 참여(CHEST-Ⅰ 완료 환자의 98%, 237/243) → (interim analysis, data cut off: 2013.3월) ongoing 211명 → (final analysis, data cut off: 2014.3월) 172명* ongoing

* CHEST-Ⅰ 투여군: 신청품군 113명, 위약군 59명

35) data cut off(final): 2014년 3월, 치료기간 중앙값(median treatment duration): 116주(범위 2-232주)

36) Xavier Jaïs, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. Lancet Respir Med 2022;10: 961 -71.

37) 포함대상: 다학제적 위원회를 통해 수술 불가능하다고 판정된 18-80세 성인 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH) 환자, 최소 3개월 이상의 항응고요법 후에도 폐혈관저항(PVR; pulmonary vascular resistance) > 320 dyn · sec · cm^{-5}, 평균 폐동맥압(mPAP) > 25 mmHg, 폐소동맥쐐기압(PAWP) ≤ 15mmHg인 환자

38) Takashi Kawakami, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2022; 10: 949 - 60.

39) 포함대상: 수술 불가능한 20-80세 성인 만성혈전색전성폐고혈압(CTEPH) 환자, 최소 3개월 이상의 항응고요법 후에도 WHO 기능분류 Ⅱ or Ⅲ, 평균 폐동맥압(mPAP) ≥ 25 mmHg to < 60 mmHg, 폐소동맥쐐기압(PAWP) ≤ 15mmHg인 환자

40) 대한폐고혈압학회([redacted]), 대한결핵및호흡기학회([redacted].), 대한심장학회([redacted])

41) 동 재정소요금액은 요양급여비용의 총액임(보험자 및 환자 부담금의 합)

42) 제약사 제출 예상 사용량(PAH)

	1차년도	2차년도	3차년도
riociguat 0.5mg	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정
riociguat 1mg	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정
riociguat 1.5mg	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정
riociguat 2mg	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정
riociguat 2.5mg	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정

43) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 각 용량별 신청약가

44) 제약사 제출 예상 사용량(CTEPH)

	1차년도	2차년도	3차년도
riociguat 0.5mg	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정
riociguat 1mg	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정
riociguat 1.5mg	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정
riociguat 2mg	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정
riociguat 2.5mg	[redacted]정	[redacted]정	[redacted]정

45) 절대재정 소요금액 = 제약사 제출 예상 사용량 × 각 용량별 신청약가

46) 일본의 경우 0.5mg, 1mg, 2.5mg의 약가만 확인됨.